

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002876

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: SI
Number: P200400079
Filing date: 18 March 2004 (18.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 15 April 2005 (15.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o
C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

18.3.2004 (18.mar.2004)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200400079

(54) Naziv (*Title*):

Sinteza 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno/2,3-b/ /1,5/benzodiazepina

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alineji tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 10.12.2004



Janez Kuček-Mezek
podsekretar



ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57

1526 Ljubljana

tel.: (01) 580 20 05

faks: (01) 568 21 23

šifra: 33684/SI/MOP

Potrdilo o prejemu prijave
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 18. 3. 2004

Številka prijave: P-200400079

Žig urada in podpis:



2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

3. Zastopnik:

Registrska številka ⁴

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Mesar Tomaž, Ljubljanska 27, 1236 Trzin

5. Naziv izuma:

Sinteza 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:



- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
☐ predhodna objava patenta po preteku _____ mesecev
☐ prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

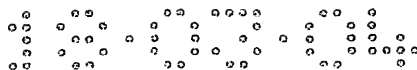
- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 8 strain 2x
☒ patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) 3 strani; število zahtevkov: 26 2x
☐ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: _____
☒ povzetek 2x
☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
☐ pooblastilo zastopniku
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: _____
☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici
☐ podatki o drugih prijaviteljih
☐ podatki o drugih izumiteljih
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
☐

	
REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne:	18-03-2004
Podpis:	Osebna oddaja: 
Šifra:	Oddano priporočeno dne:
	Poštna številka: 5428

Košak Alenka
Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)



SINTEZA 2-METIL-4-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)-10H-TIENO[2,3-*b*][1,5]BENZODIAZEPINA

Področje tehnike

Izum spada v področje kemijske sinteze in obravnava postopek za sintezo olanzapina.

V ožjem smislu ta izum obravnava sintezo olanzapina preko intermediata v sintezi, ki ga pretvorimo v olanzapin po novem sintetskem postopku.

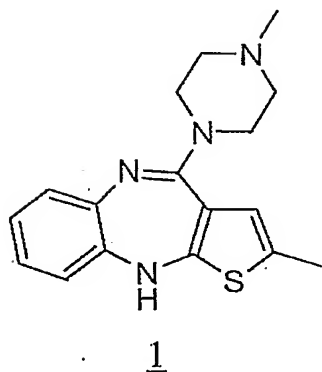
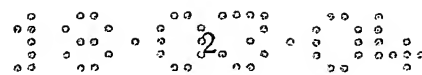
Tehnični problem

Obstaja stalna potreba po pripravi farmacevtske učinkovine s kvaliteto, ki je primerna za vgradnjo v končno zdravilo, na tehnološko čimbolj enostaven in ekonomičen način. Namen izuma je pripraviti 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin iz 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin hidroklorida s tako kvaliteto, da bo primeren za vgradnjo v končno zdravilo.

Stanje tehnike

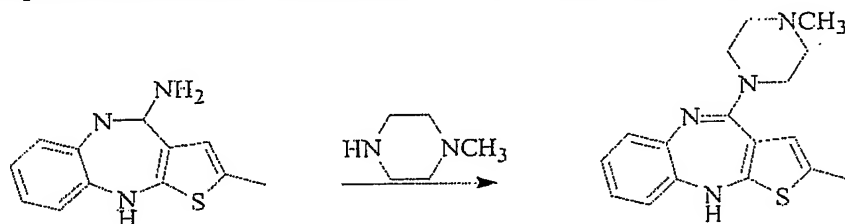
Olanzapin je farmacevtska učinkovina, ki spada v skupino antipsihotikov, uporablja se za zdravljenje različnih duševnih bolezni in stanj, kot so npr. motnje centralnega živčnega sistema, shizofrenija, halucinacije, akutne manije, depresije in podobno.

Kemijsko spada v skupino benzodiazepinov in je 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin (formula 1).



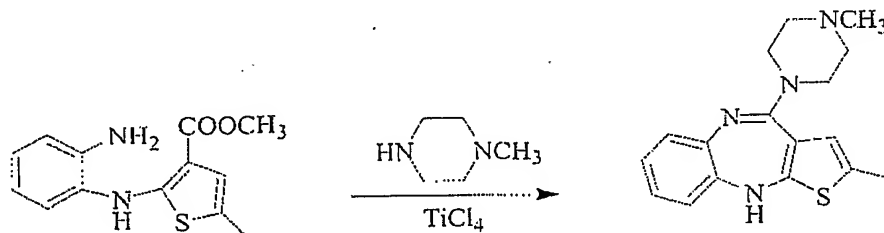
Olanzapin in njegovi analogi so bili prvič omenjeni v okviru splošne formule v patentu GB 1.533.235, ki omenja splošno alkiliranje za sintezo 4-substituiranih derivatov; metiliranje izrecno ni omenjeno. Reakcije potekajo v etanolu z uporabo trietilamina kot baze in R-Cl kot alkilirnega sredstva, pri čemer R predstavlja različne radikale.

GB 1.533.235 s splošnimi formulami omenja dve sintezni poti, ki sta podrobneje opisani v osnovnem patentu EP 454,436. V obeh je zadnja stopnja reakcija z N-metilpiperazinom. V prvi sintezni poti N-metilpiperazin reagira z 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepinom (shema 1) - nastane olanzapin.



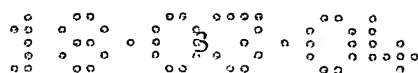
Shema 1

V drugi sintezni poti N-metilpiperazin reagira z metil-2-(2-aminoanilino)-5-metiltiofen-3-karboksilatom (shema 2) v prisotnosti titanovega tetraklorida.



Shema 2

Produkt, olanzapin, po prvi sintezni poti očistijo s prekrystalizacijo iz acetonitrila, olanzapin, pripravljen po drugi sintezni poti, pa očistijo s kolonsko kromatografijo na florisilu in prekrystalizacijo iz acetonitrila.



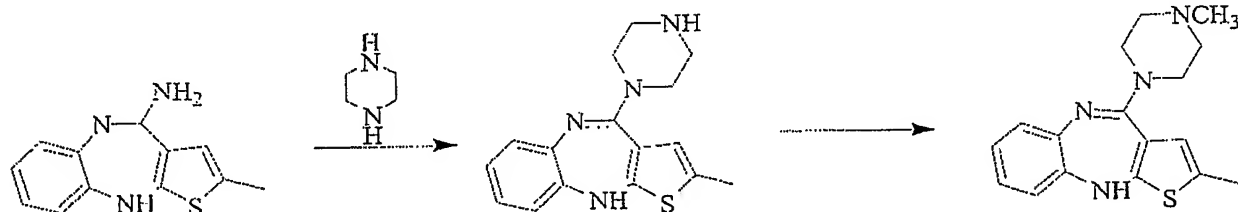
Velik problem obeh sinteznih poti je obarvanost končnega produkta, kar je posledica žveplove oziroma tiofenske kemije v prvih stopnjah obeh sinteznih poti. Če je intermediat v zadnji stopnji obarvan zeleno ali temno rjavo, se ta barvni odtenek brez učinkovitega čiščenja zagotovo prenese v končni olanzapin. Problem obarvanosti končnega olanzapina je bil že opisan v patentih US 5,229,382 in EP 733 635, kjer je omenjeno, da olanzapin tudi po čiščenju z aktivnim ogljem lahko še vedno vsebuje sledove neželene barve.

Reakcija med 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepinom in piperazinom je bila prvič omenjena v Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 7, No. 1, pp. 25–30, 1997 in poteče v zmesi DMSO / toluen v razmerju 1 / 4, s prebitkom piperazina. Slaba stran reakcije v DMSO pri visoki temperaturi je obarvanost produkta.

WO 04/847 razkriva postopek za reduktivno N-metiliranje desmetilolanzapina (pripravljenega po enakem postopku, kot je v prejšnji referenci) s formaldehidom v prisotnosti reducenta, prednostno kovinskega borohidrida. Omenjeno je tudi direktno metiliranje z metil jodidom v metanolu z uporabo kalijevega karbonata kot baze, šibka točka reakcije je nizek izkoristek in slaba kvaliteta končnega produkta (vsebnost samo 90 %).

Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri

V izumu je opisana dvostopenjska sinteza 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina iz 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin hidroklorida preko intermedjata, 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina (shema 3).



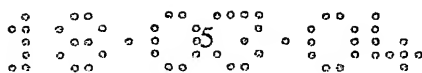
Shema 3

Presenetljivo smo ugotovili, da dobimo olanzapin s farmacevtsko kvaliteto (ki je običajno vsaj 98 %) in z ustrezno, to je živo rumeno barvo tudi iz bolj temno, rjavo ali

zeleno obarvane izhodne spojine, 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin hidroklorida, če ga pripravimo z dvostopenjsko sintezo preko izoliranega desmetilolanzapina, namesto po običajnem, enostopenjskem postopku z *N*-metilpiperazinom kot reagentom.

Prva stopnja, reakcija med 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin hidrokloridom in piperazinom, je bila že opisana v zmesi DMSO / toluen v razmerju 1 / 4, s prebitkom piperazina. Ugotovili smo, da je za samo hitrost reakcije, kakor tudi za reakcijski izkoristek, bolje uporabiti vsaj en razvejan ali nerazvejan alifatski alkohol z visokim vreliščem, prednostno nad 100 °C, bolj prednostno nad 115 °C, npr. *n*-butanol, in sicer bodisi sam vsaj en tak alkohol ali kot zmes topil, ki vsebuje tak alkohol in vsaj eno drugo topilo z visokim vreliščem, prednostno aromatski ogljikovodik, kot so npr. ksilen, toluen, etilbenzen, anizol ali podobni, torej npr. zmes *n*-butanola in ksilena ali *n*-butanola in toluena v razmerjih *n*-butanol / aromatski ogljikovodik = 30 / 70 do 100 / 0, prednostno v razmerjih med 40 / 60 in 70 / 30. Namesto prebitnega piperazina se lahko kot baze uporabijo tudi druge anorganske ali organske baze, prednostno terciarni amini, kot npr. trietilamin, etildiizopropilamin in diazabiciklooktan. Če reakcijo vodimo v mediju, ki vsebuje *n*-butanol, potem pri obarjanju dobljenega 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina (desmetilolanzapina) s toplo vodo dobimo produkt, ki je že izgubil temnejše rjave ali zelene odtenke barve, ki jih še dodatno odstranimo s spiranjem z etil acetatom. Topla voda ima temperaturo med okrog 40 in okrog 70 °C, prednostno med okrog 45 in okrog 55 °C. Z uporabo tople vode se lepljiva kepasta oborina razpusti v fine manjše delce. S tem dosežemo dvoje: boljšo filtrabilnost in boljšo kvaliteto (barvo) produkta.

Druga stopnja sinteze je metiliranje piperazinskega dušika. Uporabimo lahko različna metilirna sredstva, kot so npr. dimetil sulfat ali metil sulfonati, npr. metil toluensulfonat, metil metansulfonat, metil trifluorometansulfonat, ali metil halogenidi, prednostno metil jodid. Reakcija poteče v različnih organskih topilih, ki jih izbiramo izmed etrov, ketonov, amidov, nitrilov ali alkoholov, npr.: tetrahidrofuran, aceton, dimetilformamid, acetonitril in podobni. Za samo reakcijo so potrebni bazični pogoji. Uporabimo lahko najrazličnejše amine, med njmi so lahko, vendar ne izključno, tudi npr.: trietilamin, etildiizopropilamin in diazabiciklooktan, ali močne baze alkalijskih ali zemljoalkalijskih kovin, kot so npr. hidroksidi, hidridi ali alkoholati, med njimi npr.: natrijev hidrid, kalcijev hidrid, kalijev *t*-butoksid, natrijev ali kalijev hidroksid, pa tudi



druge anorganske baze, kot sta kalijev ali natrijev karbonat. Po reakciji desmetilolanzapina do olanzapina v takšnih pogojih dobimo produkt živo rumene barve brez rjavega ali zelenega odtenka, ki mu barve ni potrebno dodatno odstranjevati z dodatnim čiščenjem.

Olanzapin, pridobljen po postopku v smislu izuma, je primeren za farmacevtsko uporabo v katerikoli farmacevtski obliki.

Izum pojasnujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

Primer 1

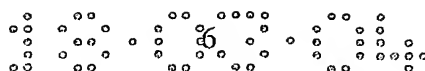
2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10,7 g 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin hidroklorida (0,040 mol) komercialne kvalitete in temnorjave barve smo suspendirali v 70 ml *n*-butanola in 30 ml ksilena, dodali piperazin (31,5 g; 0,36 mol), segreli do refluxa in mešali pri tej temperaturi še nadaljnje 4 ure, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo uparili topila in dodali 200 ml tople vode, izpadlo oborino smo odfiltrirali in sprali z 20 ml etil acetata. Dobili smo 11,0 g produkta (92 %).

Primer 2

2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10,7 g 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin hidroklorida (0,040 mol) komercialne kvalitete in temnorjave barve smo suspendirali v 100 ml *n*-butanola, dodali piperazin (31,5 g; 0,36 mol), segreli do refluxa in mešali pri tej temperaturi še nadaljnjih 8 ur, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo uparili topilo in dodali 200 ml tople vode, izpadlo oborino smo odfiltrirali in sprali z 20 ml etil acetata. Dobili smo 11,7 g produkta (97 %).



Primer 3

2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10,7 g 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin hidroklorida (0,040 mol) komercialne kvalitete in temnorjave barve smo suspendirali v 50 ml *n*-butanola in 50 ml toluena, dodali piperazin (31,5 g; 0,36 mol), segreli do refluxa in mešali pri tej temperaturi še nadaljnjih 7 ur, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo uparili topila in dodali 200 ml tople vode, izpadlo oborino smo odfiltrirali in sprali z 20 ml etil acetata. Dobili smo 9,7 g produkta (81 %).

Primer 4

2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10 g 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (0,034 mol) smo raztopili v 240 ml tetrahidrofurana in med mešanjem ohladili na -10 °C. Dodali smo 9,4 ml trietilamina in 5 ml (0,080 mol) metil jodida. Reakcijsko zmes smo mešali 4 ure pri -10 °C, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo dodali 500 ml demineralizirane vode in uparili tetrahidrofuran, izkristalizirali so rumeni kristali naslovne spojine. Oborino smo odfiltrirali in sprali z vodo, dobili smo 8,6 g olanzapina (izkoristek: 82 %).

Primer 5

2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10 g 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (0,034 mol) smo raztopili v 240 ml tetrahidrofurana in med mešanjem ohladili na -15 °C. Dodali smo 3 g natrijevega hidroksida in 5 ml (0,080 mol) metil jodida. Reakcijsko zmes smo mešali 4 ure pri -15 °C, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo dodali 500 ml demineralizirane vode in uparili tetrahidrofuran, izkristalizirali so rumeni kristali naslovne spojine. Oborino smo odfiltrirali in sprali z vodo, dobili smo 10,3 g olanzapina (izkoristek: 98 %).

Primer 6

2-metil-4-(4metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10 g 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (0,034 mol) smo raztopili v 120 ml tetrahidrofurana in med mešanjem ohladili na -10 °C. Dodali smo 1,6 g natrijevega hidrida in 5 ml (0,080 mmol) metil jodida. Reakcijsko zmes smo mešali 3 ure pri -10 °C, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo dodali 60 ml demineralizirane vode in uparili tetrahidrofuran, dodali smo še 200 ml metanola, izkristalizirali so rumeni kristali naslovne spojine. Oborino smo odfiltrirali in sprali z vodo, dobili smo 10,3 g olanzapina (izkoristek: 98 %).

Primer 7

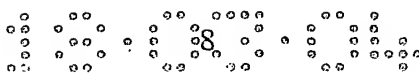
2-metil-4-(4metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10 g 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (0,034 mol) smo raztopili v 240 ml tetrahidrofurana in med mešanjem ohladili na 0 °C. Dodali smo 4,48 g kalijevega *t*-butoksida in 5 ml (0,080 mmol) metil jodida. Reakcijsko zmes smo mešali 2 uri pri 0 °C, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo dodali 200 ml demineralizirane vode in uparili tetrahidrofuran, izkristalizirali so rumeni kristali naslovne spojine. Oborino smo odfiltrirali in sprali z vodo, dobili smo 10,4 g olanzapina (izkoristek: 99 %).

Primer 8

2-metil-4-(4metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

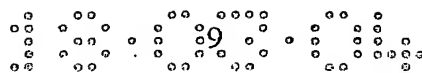
10 g 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (0,034 mol) smo raztopili v 200 ml metanola. Dodali smo 20 g kalijevega karbonata in 4,4 ml (0,046 mmol) dimetil sulfata. Reakcijsko zmes smo mešali 2 uri pri 25 °C, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo dodali 350 ml demineralizirane vode in uparili metanol, izkristalizirali so rumeni kristali naslovne spojine. Oborino smo odfiltrirali in sprali z vodo, dobili smo 6,3 g olanzapina (izkoristek: 60 %).



Primer 9

2-metil-4-(4metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin

10 g 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (0,034 mol) smo raztopili v 200 ml acetona in med mešanjem ohladili na -10 °C. Dodali smo 20 g kalijevega karbonata in 4,4 ml (0,046 mmol) dimetilsulfata. Reakcijsko zmes smo mešali 4 ure pri -10 °C, konec reakcije smo ugotovili s HPLC. Po končani reakciji smo dodali 350 ml demineralizirane vode in uparili aceton, izkristalizirali so rumeni kristali naslovne spojine. Oborino smo odfiltrirali in sprali z vodo, dobili smo 4,8 g olanzapina (izkoristek: 46 %).

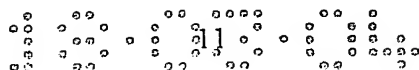


PATENTNI ZAHTEVKI

1. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina iz 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina ali njegove soli in baze, značilen po tem, da poteka v topilu, ki vsebuje vsaj en alifatski alkohol z visokim vreliščem.
2. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina po zahtevku 1, značilen po tem, da topilo vsebuje *n*-butanol.
3. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina po zahtevkih 1-2, značilen po tem, da topilo vsebuje *n*-butanol in vsaj en aromatski ogljikovodik z visokim vreliščem.
4. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina po zahtevku 3, značilen po tem, da je aromatski ogljikovodik z visokim vreliščem ksilen ali toluen.
5. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina iz 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina in baze po zahtevkih 1-4, značilen po tem, da je baza prebitni piperazin ali druga anorganska ali organska baza.
6. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina iz 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina in baze po zahtevku 5, značilen po tem, da bazo izbiramo iz skupine terciarnih aminov.
7. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina po zahtevkih 1-6, značilen po tem, da se nadaljuje z obarjanjem s toplo vodo in spiranjem z etil acetatom.
8. Postopek za sintezo 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina iz 4-amino-2-metil-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina ali njegove soli in baze, značilen po tem, da se nadaljuje z obarjanjem s toplo vodo in spiranjem z etil acetatom.
9. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzo-diazepina, značilen po tem, da ga sintetiziramo iz 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-

tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina svetle barve brez temnejših rjavih ali zelenih odtenkov.

10. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina, značilen po tem, da kot surovino, 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepin, uporabimo produkt, pripravljen po postopku iz zahtevkov 1-8.
11. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevkih 9-10, značilen po tem, da je sredstvo za metiliranje v tem postopku metil jodid.
12. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevkih 9-10, značilen po tem, da je sredstvo za metiliranje v tem postopku dimetil sulfat.
13. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevkih 9-10, značilen po tem, da sredstvo za metiliranje v tem postopku izberemo iz skupine metil sulfonатов.
14. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevkih 9-13, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabi etildiizopropilamin ali diazabiciklooktan.
15. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevkih 9-13, značilen po tem, da se kot baze v tem postopku uporabijo močne baze alkalijskih ali zemljoalkalijskih kovin.
16. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevku 15, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabijo alkoholi alkalijskih kovin.
17. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevku 16, značilen po tem, da se kot alkohol alkalijske kovine v tem postopku uporabi kalijev *t*-butoksid.
18. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzodiazepina po zahtevku 15, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabi hidrid alkalijskih ali zemljoalkalijskih kovin.



19. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzo-diazepina po zahtevku 18, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabi natrijev hidrid.
20. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzo-diazepina po zahtevkih 15, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabi hidroksid alkalijskih kovin.
21. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzo-diazepina po zahtevku 20, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabi natrijev hidroksid.
22. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzo-diazepina po zahtevku 20, značilen po tem, da se kot baza v tem postopku uporabi kalijev hidroksid.
23. Postopek za sintezo 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5] benzo-diazepina po zahtevkih 9-22, značilen po tem, da se kot topila v tem postopku uporabijo aprotična organska topila, ki jih izberemo iz skupine acetonitril, aceton, tetrahidrofuran, dietileter ali diizopropileter.
24. Farmacevtska oblika z olanzapinom in drugimi farmacevtsko sprejemljivimi pomožnimi snovmi, značilna po tem, da vsebuje olanzapin, pripravljen po postopkih iz zahtevkov 9-23.
25. Uporaba olanzapina, značilnega po tem, da je pripravljen po postopkih iz zahtevkov 9-23, za pripravo farmacevtske oblike skupaj z drugimi farmacevtsko sprejemljivimi pomožnimi snovmi.
26. Uporaba olanzapina, značilnega po tem, da je pripravljen po postopkih iz zahtevkov 9-23, za pripravo zdravila za zdravljenje različnih duševnih bolezni in stanj.

Lek farmacevtska družba d.d.

IZVLEČEK

V izumu je opisan izboljššan dvostopenjski postopek za sintezo 2-metil-4-(4metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina preko očiščenega intermediata, 2-metil-4-(1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepina.